ÜBER VORKOMMEN UND VERÄNDERUNGEN VON MYELINSUBSTANZEN IN DER NEBENNIERE

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
IN DER
MEDIZIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHILFE
UNTER DEM PRÄSIDIUM
VON

Dr. P. VON BAUMGARTEN
o. ö. Professor der allgem. Pathologie und patholog. Anatomie,
Vorstand des patholog. Instituts zu Tübingen

EINER
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT ZU TÜBINGEN
VORGELEGT VON

OTTO HERRMANN
Medizinalpraktikant aus Tübingen.

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

TÜBINGEN 1905

RUDOLSTADT
DRUCK DER FÜRSTLICH PRIV. HOFBUCHDRUCKEREI
F. MITZLAFF.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität zu Tübingen.

Referent: **Prof. Dr. v. Baumgarten.**

Tübingen, Dezember 1905.

Bei der Untersuchung des feineren anatomischen Baues und der physiologischen Verhältnisse der Nebenniere waren schon vielen Untersuchern stark glänzende, zum Teil gelblich gefärbte Tröpfchen und Körner aufgefallen, welche gegen Essigsäure und Alkalien resistent waren und welche von manchen Autoren nicht für Fetttropfen, sondern für fettähnliche Körper gehalten wurden. So fand Moers[14] in der Rinde neben zahlreichen, nach dem Mark zu abnehmenden Fetttropfen feine gelbliche Kügelchen, die in Alkohol und Äther unlöslich und gegen Alkalien resistent sind. Später sah Arnold[5] stark glänzende, von Essigsäure nicht beeinflufste Körner in der Rindenschicht. Ebenso erwähnte von Brunn[6] die stark lichtbrechenden Körner, welche obigen Reagentien standhalten. Weiterhin fand Braun[7] im Zupfpräparat der Nebennieren von Reptilien stark lichtbrechende Körner mit molekularer Bewegung, ferner Zellen, die mit gelben Körnern gefüllt sind, und Stränge aus dunkel konturierten, gröfseren oder kleineren Fetttröpfchen von gelber Farbe; er hält die gelben Körner nur teilweise für Fettkugeln. Ebenso beschrieb Gottschau[11] in der innersten Rindenschicht stark lichtbrechende Körnchen, welche in Essigsäure und Kalilauge unlöslich sind.

Des Genaueren wurden die Körner nach ihrem chemischen Verhalten unter mikroskopischer Kontrolle von Rabl[20] untersucht und zwar beim Huhn. Er fand die Körner in Alkohol, Äther und Chloroform löslich. Mit Osmium färben sich dieselben schwarz, mit Alkanna rot. Im Gegensatz zu gewöhnlichem Fett lösen sich die mit Osmium behandelten Körner in Chloroform, Bergamottöl und Xylol auf; daher hält sie Rabl für fettähnliche Körper. Von Pfandler[19] wurde dies bestätigt durch Untersuchungen von Nebennieren des Pferdes und Hundes. Im Gegensatz zu Rabl fand Alexander[4], dafs sich die Körnchen mit Osmium nicht schwarz färben, sondern nur einen bräunlichen Ton annehmen; aus diesem Grunde schliefst er auf eine andere chemische Substanz als Fett.

Anläfslich einer Untersuchung über Zelleinschlüsse fand nun Kaiserling[12], dafs sich die Körnchen in der Rinde der Nebennieren bei An-

wendung von polarisiertem Licht als doppeltlichtbrechend erweisen; und Orgler[17], der die Untersuchungen von Kaiserling fortsetzte, beschreibt in der Rinde der Nebennieren Gruppen von glänzenden Körpern, welche er ebenfalls doppeltbrechend findet und welche sowohl gegen Essigsäure als auch Natronlauge vollständig resistent sind. Er hält sie für identisch mit den Körnchen, die schon den früheren Autoren durch ihr starkes Lichtbrechungsvermögen aufgefallen sind und von den meisten für Fett gehalten wurden. Mit Osmium behandelt färben sich die Körner grauschwarz, bei längerem Verweilen in Osmium, wie z. B. bei der Fixation nach Altmann werden sie schwarz; sie verlieren aber bei Behandlung mit Osmium ihre Doppeltbrechung. Orgler führt diesen Umstand auf Veränderungen ihrer molekularen Natur zurück. Die Körnchen sind in Wasser nicht löslich, dagegen leicht löslich in Äther und Chloroform, schwer löslich in Alkohol. Orgler hält einen verwandtschaftlichen Zusammenhang dieser Körner mit den markhaltigen Nervenfasern für wahrscheinlich, da letztere ebenfalls doppeltbrechend und gegenüber Essigsäure und Natronlauge resistent sind.

Während somit von zahlreichen Beobachtern in der Nebenniere als regelmäfsiges und physiologisches Vorkommnis fettartige Substanzen aufgestellt wurden, die jedoch nicht Fett im engeren Sinne sind, sondern durch Doppeltbrechung und sonstiges Verhalten zu einer Identifizierung mit Myelin geführt haben, kam man auch zur Aufstellung des Begriffs Myelin bei Beobachtung pathologischer Prozesse und experimenteller regressiver Zellvorgänge.

So wurde bei dem Studium der fettigen Degeneration die Aufmerksamkeit der Untersucher ebenfalls auf doppeltbrechende Tropfen und Körner gelenkt, die vielleicht mit den in den Nebennieren vorkommenden wenn nicht identisch sind, so doch viele Ähnlichkeit haben. So fand Kaiserling[12] dieselben in einer Amyloid-Niere mit starker Fettmetamorphose und zusammen mit Orgler in einer Reihe von Organen im Zustand der Rückbildung und fettigen Degeneration: bei der Rückbildung der Thymus, bei der Fettmetamorphose der Intimazellen der Gefäfse, besonders der Aorta, bei der grofsen weifsen Niere, bei fibrinöser Pneumonie in den Epithelien der Bronchien, bei chronischer Bronchopneumonie und tuberkulösen Prozessen der Lungen, sowie im Corpus luteum. Kaiserling und Orgler halten diese doppeltbrechenden Körner für identisch mit den von Schmidt[22] und Fr. Müller[15] beschriebenen Myelintropfen des Bronchialschleimes, in welchem diese Protagon nachweisen konnten, und bezeichnen diese doppeltbrechenden Körper mit dem Namen „Myelin“, ohne damit einen chemischen Begriff verknüpfen zu wollen.

Auch Albrecht[1] bezeichnet mit dem Namen Myelin tropfige Gebilde und Figuren, welche bei Kernzerfall, wie z. B. bei postmortaler Auf-

bewahrung von Nieren bei Körpertemperatur, im Zellleib entstehen und welche sich in umgekehrtem Verhältnis zum Kern mit Neutralrot färben; dabei soll ein Ausströmen neutralrotfärbbarer Substanz aus dem Kern stattfinden. Albrecht weist auf die Möglichkeit hin, dafs sich die myelinogenen Stoffe in Protagon und Cerebrin, welche in den Sputumzellen nachgewiesen sind, vermittelst verdünnter Kochsalzlösung spalten, da bei trockener Aufbewahrung von Skelett- oder Herzmuskel keine Veränderung im Bilde der Muskelfasern zu finden sei, wohl aber bei Aufbewahrung in Kochsalzlösung. Albrecht[3] möchte eine postmortale Myelinbildung, wie sie bei Aufbewahrung von Organen im Brutschrank und beim Zurückbleiben abgestorbener Gewebsteile im Körper entsteht, unterschieden wissen von einer intra vitam, jedenfalls zum Teil vor der Chromatolyse erfolgten Myelinbildung der Zellen, z. B. der Alveolarepithelien, in welchen er bei trockener Aufbewahrung von Lunge ungefärbte Myelinfiguren fand.

In gleicher Weise beschrieben Dietrich und Hegler[8] das Auftreten von Myelinfiguren bei Autolyse von Organen unter aseptischer Aufbewahrung.

Durch rasche, mäfsige Erhitzung gequetschter Nebennierenrinde auf dem Objektträger konnte Albrecht[2] alle möglichen Formveränderungen der doppeltbrechenden Körnchen von leichter Vergröfserung bis zur Gröfse etwa der Tropfen bei Fettinfiltration der Leber, mit ausgesprochener Doppelbrechung und vielfach deutlicher Bildung von Myelinformen hervorrufen.

Hatten schon in einer der ersten Arbeiten Kaiserling und Orgler[12] die Vermutung ausgesprochen, dafs die doppeltbrechenden Körnchen, welche sie bei der sogenannten myelinogenen Degeneration fanden, Protagon seien, erklärt Orgler[18] deren Entstehung näher, indem er annimmt, es finde bei autolytischem Zerfall der Eiweifskörper und Vermehrung des Wassergehaltes eine Änderung der Lösungsbedingungen derart statt, dafs Protagon auskristallisiere. Auch Loehlein[13] identifiziert die bei der fettigen Degeneration in den Nieren auftretende doppeltbrechende Substanz mit Protagon und nach Rosenfeld[21] weisen die doppeltbrechenden Körner darauf hin, dafs bei der trüben Schwellung, bei welcher der locker gebundene Stickstoff dem fester gebundenen gegenüber zunimmt, ein Körper wie Protagon sichtbar wird, welch letzterer aber nicht vom Eiweifs stamme, sondern vorher vom Eiweifs nur verdeckt gegewesen sei.

Aus den bisher angeführten Arbeiten ist zu ersehen, dafs myelinartige und doppeltbrechende Substanzen bei vielen Prozessen auftreten, welche man entweder an erkrankten Organen beobachten oder durch Experimente erzeugen kann. Diese Substanzen wurden von den einzelnen Untersuchern vielfach mit einander identifiziert und damit Schlüsse auf

Übereinstimmung der betreffenden Zellvorgänge gegründet. Man kann den Eindruck nicht abweisen, dafs die verschiedenen Autoren bei dieser Identifizierung zu weit gegangen sind, jedenfalls ohne Kontrolle darüber, ob die verschiedenen Myelinbildungen und doppeltbrechenden Substanzen nach allen ihren Reaktionen und ihrem gesamten Verhalten übereinstimmen.

Da solche Myelinformen und doppeltbrechende Körper an einem Organ, der Nebenniere, wie wir sahen, als physiologisch vorkommend beschrieben wurden, so schien es wünschenwert, sich durch eigene Untersuchungen von diesem Vorkommen myelinartiger und doppeltbrechender Substanzen zu überzeugen und deren Schicksal in einigen Experimenten zu verfolgen.

Eigene Untersuchungen.

1. In erster Linie wurden die von Sektionen gewonnenen Nebennieren untersucht und zwar von Personen aller Lebensalter. Es wurden untersucht die Nebennieren von 2 tot geborenen Kindern, von welchen eines durch Laparotomie zur Welt gebracht worden war, von 3 Kindern im ersten Lebensjahr, von 4 Personen im I., 1 im II., 5 im III.-IV., 6 im V. und 11 im VI.-VIII. Dezennium. Die Patienten waren an nachstehenden Krankheiten gestorben: Vor allem war Peritonitis acuta die häufigste Todesursache, dann Carcinom auf verschiedene Organe verteilt, ferner Gastroenteritis acuta, Phthisis pulmonum, Endocarditis, Diphtherie, Erysipel, Pyelonephritis ascendens, Shok bei mehrfacher Amputation, Combustio I. und II. Grades, Pemphigus malignus. Das Material war je nach der Zeit, welche zwischen der Todesstunde und dem Zeitpunkt der Sektion resp. der Untersuchung lag, mehr oder weniger cadaverös verändert. Die Untersuchung wurde wie folgt angestellt: Das frische Material wurde in physiologischer Kochsalzlösung zerzupft und das Präparat bei polarisiertem Licht durchsucht. Ein weiteres Stückchen wurde in konzentrierter Neutralrotlösung (in 0,85prozentiger NaCl-Lösung) zerzupft und zuerst bei gewöhnlichem Licht, hernach bei polarisiertem betrachtet; ferner nach (4%) Formalinhärtung Gefrierschnitte mit Fettponceau (in Alkohol und Aceton zu gleichen Teilen gelöst) und Hämatoxylin gefärbt und in Kalium aceticum eingelegt.

Dabei zeigte sich nun, dafs die doppeltbrechenden Tropfen und Tröpfchen ganz unabhängig vom Zustand des Untersuchungsmaterials in der Rindenschicht vorkommen: Ich fand in frischen, gut erhaltenen Nebennieren ganz dieselben Mengen von doppeltbrechenden Tropfen wie in cadaverös erweichten. Ebenso unmafsgebend war das Alter der Gestorbenen, denen das Material entstammte, und zwar waren bei einem tot geborenen Kind Massen von doppeltbrechenden Tröpfchen vorhanden, während sich in den Nebennieren eines 62jährigen Mannes fast keine

Doppeltbrechung vorfand im Gegensatz zu einem grofsen Befund in der Nebenniere eines greisen Mannes von 70 Jahren.

Ob die Art der Erkrankung das Auftreten doppeltbrechender Substanz beeinflufst, ist schwer zu sagen. Ich habe deren in allen Fällen von Peritonitis und Carcinom grofse Mengen gefunden, während bei Phthisis pulmonum, Gastroenteritis und Diphtherie in einem Falle mehr, im andern weniger doppeltbrechende Tropfen vorhanden waren. In einem Falle von chronischer Miliartuberkulose mit fettiger Muskatnufsleber und Atrophia fusca cordis einer 70jährigen Frau konnte gar keine Doppeltbrechung nachgewiesen werden, ebenso in einem zweiten Falle von sehr langer bestandener chronischen Lungenphthise. Jedoch halte ich die Zahl der von mir untersuchten Fälle für viel zu klein, um Schlüsse auf einen Kausalzusammenhang zwischen Erkrankung und Fehlen doppeltbrechender Substanz ziehen zu dürfen.

Unter den doppeltbrechenden Tropfen lassen sich nun bei Anwendung eines verzögernden Gipsplättchens (Rot I. Ordnung) im Polarisationsmikroskop 3 Gruppen unterscheiden:

1. Die Additionsfarbe blau und die Subtraktionsfarbe gelb der vier entsprechenden Felder ist scharf und deutlich zu sehen.

2. Die Tropfen zeigen die Farben nur undeutlich, etwas abgeblasst.

3. Die Doppeltbrechung ist nur segmentartig auf einen Pol beschränkt und zwar tritt entweder die Additions- oder die Subtraktionsfarbe auf.

Alle drei Gruppen wurden öfters beobachtet und zwar sowohl bei frischem, als auch bei cadaverösem Material.

Eine Neutralrotfärbbarkeit der doppeltbrechenden Tropfen konnte nicht festgestellt werden: es fanden sich stets ungefärbte Tropfen, welche doppeltbrechend waren; ferner waren häufig ungefärbte Tropfen von ganz demselben Aussehen vorhanden, welche keine Doppeltbrechung besafsen. Die letzteren zeigten hie und da leicht eckige Konturen und waren meistens mit gut gefärbten, typischen Myelinfiguren zusammengelagert.

Die Myelinschollen selbst waren zum Teil gut mit Neutralrot gefärbt, zum andern Teil hatten sie die Farbe nicht angenommen, je nachdem die Kerne, um die herum sie gruppiert lagen, schlecht oder gut gefärbt waren, ein Verhalten, auf welches auch Albrecht hingewiesen hat.

In den mit Fettponceau und Hämatoxylin gefärbten Schnitten waren grofse rote Tropfen, welche sogleich als Fetttropfen imponierten, dann solche von mittlerer Gröfse, kleinste rote Tröpfchen und dunkelrot gefärbte Körnchen hauptsächlich in der Rinde zu sehen. Die mittleren und kleinsten Tröpfchen und Körnchen füllten öfters die Zellen vollständig aus, so dafs diese diffus rot gefärbt erschienen und die Kerne kaum mehr zu erkennen waren. Dabei war meist eine Abnahme der Rotfärbung von der Rinde nach dem Mark hin zu beobachten. In einzelnen Fällen waren

aber auch die Zellen des Markes mit roten Kügelchen angefüllt. Die dunkelroten Körnchen safsen vor allem an der Peripherie der Zellen rings um den Kern herum. Schätzungsweise entsprachen die roten Kügelchen und die feinen roten Körnchen der jedesmal im frischen Präparat gefundenen Anzahl von Fetttropfen und doppeltbrechenden Kugeln. In einem Falle fanden sich in der Rinde vereinzelte Nester diffus rot gefärbter Zellen, während in den übrigen Zellen feine rote Körnchen lagen, im Gegensatz zum frischen Präparat, in welchem grofse Mengen doppeltbrechender Tropfen zu sehen waren, so dafs die Fetttropfen ganz zurücktraten.

Zu erwähnen ist noch, dafs beinahe in allen Fettponceau-Präparaten teils gefärbte, teils ungefärbte nadelförmige Krystalle mit Doppelbrechung in den Zellen der Rinde zu sehen waren, so dafs man an die Möglichkeit denken mufs, dafs dieselben aus den doppeltbrechenden Tropfen des frischen Präparates hervorgegangen sind, analog den Beobachtungen Loehleins an den Myelin-Tropfen degenerierter Nieren.

Als die vorliegenden Untersuchungen bereits abgeschlossen waren, erschien eine Arbeit von Napp[16], welche sich mit dem Fettgehalt der Nebenniere bei verschiedenen pathologischen Prozessen beschäftigt. Er kommt im allgemeinen zu ähnlichen Resultaten, insofern auch er einen Zusammenhang zwischen dem Fettgehalt der Nebenniere und dem Ernährungszustande nicht findet. Bei einigen Fällen schwereren Marasmus stellt auch er Fettmangel fest. Leider hat Napp das Verhalten der Doppeltbrechung nicht berücksichtigt und bestimmt als Fett die mit Sudan färbbaren Zelleinschlüsse.

2. Weitere Untersuchungen wurden bei Kaninchen angestellt. Es wurden wiederholt die Nebennieren eines getöteten Tieres aseptisch der Bauchhöhle entnommen und die eine Nebenniere sofort untersucht, die andere nach dreitägiger, aseptischer Aufbewahrung im Brutschrank bei 37° C., ferner Nebennieren, welche bei Zimmertemperatur und in der Kälte 3 Tage lang in physiologischer Kochsalzlösung gelegen hatten. Die Art der Untersuchung war die gleiche, wie oben beschrieben wurde.

Im allgemeinen konnte keine doppeltbrechende Substanz festgestellt werden, während ganz ähnlich wie bei menschlichen Nebennieren, in den Zellleibern glänzende Körnchen zu sehen waren, welche jedoch alle etwas kleiner erschienen als die in menschlichen Nebennieren vorgefundenen Gebilde. Gegen Kalilauge sind sie resistent, bei Zusatz von Essigsäure hellen sie sich etwas auf, durch Lugolsche Lösung werden sie nur ganz leicht gelblich gefärbt; bei Erwärmen mit Millons Reagens tritt eine diffuse Rosafärbung auf; in Chloroform und bei Erwärmen in Alkohol und Kalilauge quellen die Körnchen zu grofsen Tropfen auf. Bei letzterer Reaktion wurden in den Tropfen grofse Mengen doppeltbrechender, nadel-

förmiger Kristalle beobachtet, ganz ähnlich den Kristallen, welche sich in menschlichen Nebennieren in Fettponceau-Präparaten vorfanden.

In den frisch entnommenen Nebennieren fand ich hauptsächlich runde Körnchen und Tröpfchen, welche meist in Gruppen zusammenlagen, und nur vereinzelte typische Myelinschollen. Mit Neutralrot färbten sich die runden, glänzenden Körner nicht; ebenso zeigten die Myelinschollen gewöhnlich nur schwache Färbung.

Anders verhielten sich die im Brutschrank, bei Zimmertemperatur und in der Kälte aufbewahrten Organe. Hier waren sehr viele Schollen, welche sich aus eckigen Körnern zusammensetzten, und Tröpfchen zu sehen; die Kerne waren undeutlich, so dafs bei Neutralrotfärbung keine Kernfärbung wahrzunehmen war, während sich die Myelinfiguren intensiv rot färbten. Daneben fanden sich wenige ungefärbte, runde Tröpfchen und Körner.

Während sich in den frisch entnommenen Nebennieren meist nur ganz vereinzelte Fetttropfen fanden, konnte ich in den wie oben angegeben aufbewahrten Organen grofse Mengen von Fetttropfen beobachten, welche sich hin und wieder, besonders bei längerem Einwirken, intensiv mit Neuralrot färbten.

Mit Fettponceau und Hämatoxylin gefärbte Präparate zeigten bei den frisch entnommenen Nebennieren meist in der Zona fasciculata feine rote Körnchen oder Kügelchen, welche in den basalen Teilen der Zellen lagen, neben vereinzelten interstitiellen Fetttröpfchen. Bei den aufbewahrten Organen war das Protoplasma mit feinen roten Kügelchen und Körnchen ganz ausgefüllt, so dafs die Kerne eben noch erkennbar waren; dabei waren die Zellkonturen erhalten und nur die Zellverbände erschienen gelockert.

Um die Veränderungen isolierter Nebennieren im lebenden Gewebe kennen zu lernen, wurde einigen Tieren die eine Nebenniere unterbunden. Da sich aber diese Operation bei den schwierigen anatomischen Verhältnissen nicht gut ausführen liefs, wurde davon Abstand genommen und dafür die Nebennieren eines frisch getöteten Tieres möglichst aseptisch der Bauchhöhle entnommen und einem zweiten Tier teils frei, teils in feinem, durch Ligatur verschlossenen Gummisäckchen in die freie Bauchhöhle implantiert und nach 3 Tagen zur Untersuchung wieder entnommen. Zur Kontrolle wurden Stückchen der implantierten Nebennieren frisch untersucht.

Es ergab sich folgender Befund: Bei den frisch untersuchten Stückchen wurden im allgemeinen die gleichen Gebilde beobachtet wie in anderen, frisch entnommenen Nebennieren.

Bei dem frei implantierten Stück fanden sich in der Randzone zahlreiche Leukocyten, sehr wenig Fetttropfen, sehr viele runde, glänzende

Tröpfchen, welche sich mit Neutralrot nicht färbten, und äufserst wenig färbbare Myelinschollen. Im Mark wurden sehr viele Fetttropfen und viele Schollen angetroffen, welche sich vielfach mit Neutralrot gefärbt hatten; hin und wieder sah man auch ungefärbte glänzende Tröpfchen. In Gefrierschnitten zeigte sich der Leukocytenwall frei von Fetteinlagerung und der Kapsel aufgelagert. Die Zellkonturen waren scharf. Das Protoplasma der Zellen war im ganzen Präparat gleichmäfsig teils von rot gefärbten Kügelchen, teils Körnchen ausgefüllt.

Im frischen Präparat der im Gummisäckchen implantierten Nebenniere waren viele Fetttropfen und Gruppen glänzender, runder Tröpfchen zu sehen, neben sehr zahlreichen eckigen und kolbigen Myelinschollen. Letztere waren in grofser Mehrzahl gut mit Neutralrot tingiert; auch von den freien Tröpfchen waren einige rot gefärbt. Ferner imponierten grofse rote, durch Konfluenz entstandene Tropfen, welche zweifellos als Fetttropfen anzusehen waren. In Fettponceaupräparaten waren besonders in der Zona fasciculata die Zellen mit feinen roten Körnchen angefüllt; auch im interstitiellen Gewebe fanden sich kleine, rote Kügelchen. Die Kerne waren noch erkennbar, die Zellkonturen deutlich erhalten; nur die Zellkomplexe waren gelockert.

Wie beim Menschen, so färbten sich auch beim Kaninchen die glänzenden Tröpfchen mit Osmium nur braun und lösten sich in Chloroform, Äther und Xylol auf. Bei Fixation in Flemmingscher Lösung trat schöne Schwarzfärbung auf.

3. Zur weiteren Untersuchung dienten auch zahme, graue Ratten. Hier lagen die Verhältnisse anders: Ich fand im frischen Zupfpräparat von Nebennieren getöteter Ratten viele runde, glänzende Tröpfchen, in Gruppen zusammenliegend, welche fast ausnahmslos doppeltbrechend waren, neben gröfseren, ebenfalls doppeltbrechenden Tropfen und Kugeln. Ferner vereinzelte Myelinfiguren mit eckigen und kolbigen Konturen. Auch hier waren, wie in den frischen Zupfpräparaten unveränderter Kaninchen-Nebennieren nur wenige Fetttropfen zu sehen. Diese Myelinfiguren färbten sich mit Neutralrot. In Fettponceau-Präparaten waren in den Randpartien die Zellen vollgepfropft mit kleinen roten Körnchen. Nach der Markzone hin nahm ihre Menge allmählich ab. Die Kerne waren deutlich sichtbar und scharf konturiert.

Im Gegensatz dazu war in implantierten Nebennieren die Doppelbrechung in den glänzenden Tröpfchen nicht so sehr ausgesprochen. Es waren relativ weniger Tropfen mit deutlicher Doppelbrechung und sehr viele mit schwach angedeuteter Doppelbrechung vorhanden. Ebenso konnte man bei Neutralrotfärbung nur vereinzelte Myelinschollen beobachten. Die Mehrzahl der Tröpfchen blieb ungefärbt und zeigte schwache Doppeltbrechung. In Fettponceau-Präparaten fanden sich Massen inter-

und intracellulär gelegener roter Kügelchen; besonders in der Randzone der Rinde. Die Zellverbände erschienen gelockert, während die Zellkonturen scharf zu sehen waren.

Bei den in der Kälte in physiologischer Kochsalzlösung 3 Tage lang aufbewahrten Organen fanden sich ebenfalls grofse Mengen doppeltbrechender Tropfen in überwiegender Mehrzahl; ebenso war die Zahl der Fetttropfen der in normalen Nebennieren gefundenen Menge gegenüber ziemlich vermehrt. Auffallenderweise waren die Myelinschollen relativ wenig vertreten, während beim Kaninchen in den frei aufbewahrten Organen gerade die Myelinschollen vermehrt waren. Mit Fettponceau hatten sich die Zellen infolge Konfluenz der Tropfen diffus rot gefärbt; es waren sogar aus den Zellen ausgetretene rote Tropfen zu sehen. 3 Tage im Brutschrank aufbewahrt zeigten die Nebennieren nur doppeltbrechende, nadelförmige Kristalle, obwohl im frischen Präparate Massen doppeltbrechender Tropfen beobachtet waren. Ferner fehlten auch hier die Neutralrot-färbbaren Schollen beinahe ganz, wogegen sehr viele Fetttropfen sichtbar waren, welche sich zum Teil mit Neutralrot intensiv gefärbt hatten. Mit Fettponceau und Hämatoxylin gefärbt, ergaben sich die gleichen Bilder wie bei den in Kochsalzlösung frei aufbewahrten Organen.

4. Zur weiteren Ergänzung wurden auch die Nebennieren von Meerschweinchen untersucht. Hier konnte keine doppeltbrechende Substanz nachgewiesen werden. Es fanden sich wohl glänzende Tröpfchen und neutralrot-färbbare Schollen, aber keine doppeltbrechenden Tropfen.

5. Zum Schlufs seien noch einige Versuche erwähnt, bei denen eine neue Methode zum histologischen Nachweis von Fettsäuren und Seife angewandt wurde. Die Methode wurde von Fischler[9] angegeben und in einer weiteren Veröffentlichung von Fischler und Grofs[10] etwas modifiziert. Das wesentliche ist eine Beizung von Gefrierschnitten mit Kupferacetat, folgende Färbung mit Weigerts Hämatoxylin und Differenzierung in Boraxferricyankalium; zur Fixierung der Seifen geht eine Behandlung mit Calcium salicylicum voraus. Es zeigte sich nun, dafs frische Nebennieren von Kaninchen, wie auch vom Menschen, keine freie Fettsäuren oder Seifen mit dieser Methode zur Darstellung bringen liefsen, anders dagegen Nebennieren, welche einige Tage in der Bauchhöhle implantiert waren. In der äufsersten Rindenschicht liegen zahlreiche, schwarzgefärbte Körner und Schollen, welche den schon im Zupfpräparat im Gegensatz zur frischen Nebenniere sichtbaren „Fetttröpfchen“ entsprechen.

Sie liegen teils intracellulär, teils interstitiell. Besonders finden sie sich dort, wo der aufgelagerte Leukocytenwall die Nebennierenkapsel durchbrochen hat und die oberflächlichen Zellen somit in direkter Nach-

barschaft mit den Leukocyten liegen. Diese Körnchen sind sämtlich schon als „Fettsäuren“ darstellbar, dagegen erscheinen sie bei Behandlung auf „Seifen“ nicht vermehrt.

Es mufs nun dahingestellt bleiben, ein wie scharfes und sicheres Reagens auf Fettsäuren die Fischlersche Färbung ist. Um Blutkörperchen-, Leukocytengranula oder Kalk handelt es sich bei unseren Körnchen jedenfalls nicht. Wollen wir den Befund deuten, so ist das am leichtesten möglich mit der Annahme, dafs unter dem Einflufs der eindringenden Leukocyten und den damit zugleich eindringenden Körpersäften die Myelinsubstanzen der Nebenniere zerlegt und Fettsäuren abgespaltet werden. Es deutet dies darauf hin, dafs in der Randzone der implantierten Nebenniere eine Resorption stattfindet. Durch den blofsen autolytischen Zerfall werden Fettsäuren nicht frei gemacht, denn sie finden sich nicht in den von Säckchen eingeschlossenen Nebennieren.

Wenn ich die Resultate meiner Untersuchungen zusammenfasse, so ist folgendes zu sagen: Die doppeltbrechenden Substanzen finden sich in menschlichen Nebennieren als physiologische Bestandteile derselben, von der Geburt bis zum Greisenalter, in mehr oder weniger reichlichen Mengen. Sie wurden nur in einem Fall von chronischer Miliartuberkulose und einem Fall von chronischer Phthise vermifst, in Übereinstimmung mit Kaiserling und Orgler, welche ebenfalls in einigen Fällen von Tuberkulose das Fehlen der doppeltbrechenden Substanz feststellen konnten. Doch scheint dieses Fehlen in Fällen von Tuberkulose durchaus nicht konstant zu sein.

Die doppeltbrechende Substanz findet sich in runden, fettartigen Tropfen; man gewinnt den Eindruck, als ob es sich um die Lösung („flüssige Kristalle“) einer Substanz handle, da die Tropfen ein aufserordentlich verschiedenes Verhalten darbieten: von vollständig fehlender Doppeltbrechung an sieht man teilweise Anisotropie bis zur regelrechten Vierteilung. Kristallähnliche Kugel- oder Schollenformen fanden sich nicht. Die Gröfse der Tropfen wechselt sehr: vom eben sichtbaren Tropfen bis zu solchen in der Gröfse eines Blutkörperchens kommen alle Zwischenstufen vor.

Die hier beobachteten Tropfen geben die von anderen Autoren beschriebenen Reaktionen: Sie sind gegen Alkalien und Essigsäure resistent; Lugolsche Lösung färbt sie leicht gelb, Millons Reagens beim Erwärmen rosa, Chloroform und Äther lösen sie leicht auf, in Alkohol sind sie schwer löslich, Osmium färbt sie nur braun, wobei sie ihre Doppelbrechung verlieren, bei Fixation in Flemmingscher Lösung färben sie sich schwarz.

Vor allem wichtig ist das Verhalten gegen Neutralrot: die doppeltbrechenden Tropfen färben sich mit Neutralrot nicht. Dagegen finden sich neben den Tropfen myelinartige Schollen, welche Neutralrot annehmen.

Die Neutralrotfärbung tritt noch mehr hervor bei schlecht konservierten Organen, wenn keine Kernfärbung da ist. Die doppeltbrechenden Tropfen können also mit den neutralrotfärbbaren Myelinsubstanzen (Albrecht) nicht identisch sein.

Nach Formalinhärtung finden sich aufser den Tropfen mit Fettponceau gefärbte, nadelförmige Kristalle, (analog denen, welche Loehlein beschreibt), welche Farbstoff aufnehmen und vielfach noch Doppelbrechung erkennen lassen. Wie weit diese Nadeln aus obigen Tropfen hervorgehen, liefs sich nicht weiter verfolgen.

Die gleichen doppeltbrechenden Tropfen, wie beim Menschen, finden sich bei der Ratte in grofser Anzahl; dagegen habe ich sie beim Meerschweinchen vermifst und in der Regel auch beim Kaninchen. Die Zellen der Kaninchennebennieren sind mit kleinen eckigen Körnchen angefüllt, die oft zu gröfseren Schollen vereint zusammenliegen, welche keine Doppeltbrechung geben und sich in der frischen Nebenniere nicht mit Neutralrot färben. Daneben habe ich bei wenigen Tieren Tropfen analog den beim Menschen vorkommenden gefunden.

Bei Erzeugung autolytischer Prozesse, bei Aufbewahrung im Brutschrank, frei in der Bauchhöhe und im geschlossenen Gummisäckchen, nehmen die Körnchen Neutralrot an. Ein vermehrtes Auftreten von Doppeltbrechung findet aber nicht statt; auch keine deutliche Umwandlung der eckigen Körnchen in gröfsere Myelinformen oder in Tropfen vermochte ich festzustellen, nur schienen sich bei Aufbewahrung im Brutschrank und bei Implantation im Gummisäckchen mehr isotrope Fetttropfen zu bilden und diese zu gröfseren zu konfluieren als in der frei implantierten Nebenniere. Diese gröfseren Fetttropfen nehmen auch Neutralrot an.

Bei Implantation von Nebennieren in die Bauchhöhle bildet sich keine deutliche Randzone, wohl ein äufserer Leukocytenmantel, welchem aber nur wenig Fett eingelagert ist.

Die Reaktionen der Körnchen und Schollen verändern sich bei Aufbewahrung im Brutschrank und bei Implantation im Säckchen nicht. Es scheint demnach die spezifische Substanz durch einfache Autolyse nicht wesentlich verändert zu werden.

Dagegen lassen sich in der Randzone frei implantierter Nebennieren Fettsäuren färberisch nachweisen. Dieser Befund läfst sich am leichtesten erklären, wenn man annimmt, dafs durch die von aufsen eindringenden Körpersäfte vereint mit den Leukocyten eine Resorption eingeleitet wird, welche mit Spaltung der Myelinsubstanzen einhergeht*.

Weitere Schlüsse über die Natur der scholligen Bestandteile der

---

*) Die nähere Begründung dieser Ansicht wird von Herrn Prof. Dr. A. Dietrich ausgeführt werden.

Kaninchennebenniere und der doppeltbrechenden Tropfen, die in den menschlichen Nebennieren reichlich, in den von Kaninchen spärlich vorkommen, vermochte ich aus meinen Untersuchungen nicht zu ziehen. Die Verschiedenheit der Formen und des optischen Verhaltens deutet darauf hin, dafs die Gebilde wohl nicht einheitlicher Natur sind.

Zum Schlufs meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. von Baumgarten für Gewährung eines Arbeitsplatzes, das meiner Arbeit geschenkte Interesse und und die kritische Durchsicht derselben, sowie Herrn Professor Dr. Dietrich für die Anweisung und Leitung derselben meinen herzlichen Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Albrecht: Experimentelle Untersuchungen über die Kernmembran (Beiträge zur patholog. Anatomie) [Herrn Obermed.-Rat Prof. Dr. Otto Bollinger zum 60. Geburtstag gewidmet]. Wiesbaden, Bergmann 1903.
2. Albrecht: Neue Beiträge zur Pathologie der Zelle (Verhandlungen der Deutschen pathol. Gesellschaft in Karlsbad 1902).
3. Albrecht: Über trübe Schwellung und Fettdegeneration (Verhandlungen der Deutschen pathol. Gesellschaft in Kassel 1903).
4. Alexander: Untersuchungen über die Nebennieren und ihre Beziehung zum Nervensystem (Zieglers Beiträge Bd. 11, 1891).
5. Arnold: Ein Beitrag zur feineren Struktur und dem Chemismus der Nebennieren (Virchows Archiv f. patholog. Anatomie Bd. 35).
6. v. Brunn: Ein Beitrag zur Kenntnis des feineren Baues und der Entwicklung der Nebennieren (Archiv f. mikroskop. Anatomie Bd. 8, 1872).
7. Braun: Bau und Entwicklung der Nebennieren bei Reptilien (Arbeiten aus d. zoolog. Institut zu Würzburg p. 5).
8. Dietrich und Hegler: Die morphologischen Veränderungen aseptisch aufbewahrter Organe und ihre Beziehungen zur Autolyse und fettigen Degeneration (Arbeiten aus d. patholog. Institut zu Tübingen Bd. 4, 1903, Heft 3).
9. Fischler, F.: Über die Unterscheidung von Neutralfetten, Fettsäuren und Seifen im Gewebe (Centralbl. f. Pathol. Bd. 15, 1904).
10. Fischler F., und W. Grofs: Über den histolog. Nachweis von Seife und Fettsäure im Tierkörper etc. (Zieglers Beiträge, 7. Suppl. [Festschrift f. J. Arnold] 1905, p. 326).
11. Gottschau: Struktur und embryonale Entwicklung der Nebennieren bei Säugetieren (Archiv f. Anatomie und Physiologie, Anatom. Abtlg. 1883).
12. Kaiserling und Orgler: Über das Auftreten von Myelin in Zellen und seine Beziehung zur Fettmetamorphose (Virchows Archiv Bd. 167).
13. Loehlein: Über die in pathologisch veränderten Nieren sichtbar werdende fettähnliche Substanz (Verhandlungen der Deutschen pathologischen Gesellschaft in Breslau 1904).
14. Moers: Über den feineren Bau der Nebennieren (Virchows Archiv Bd. 29).
15. Müller, Fr.: Zusatz zu der Arbeit von Schmidt (Berliner klin. Wochenschr. No. 4).

16. Napp, O.: Über den Fettgehalt der Nebenniere (Virchows Archiv Bd. 182, 1905, Heft 2).
17. Orgler: Zur Physiologie der Nebennieren (Inauguraldissertation. Berlin, 1898).
18. Orgler: Über Beziehungen zwischen chemischem und morphologischem Verhalten pathologisch veränderter Nieren (Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft in Kassel 1903).
19. Pfandler: Zur Anatomie der Nebenniere (Sitzungsbericht der k. k. Akademie der Wissenschaften zu Wien Bd. 101, Abt. 3, 1892).
20. Rabl: Entwicklung und Struktur der Nebennieren bei den Vögeln (Archiv für mikroskop. Anatomie Bd. 38).
21. Rosenfeld: Der Prozefs der Verfettung (Berliner klin. Wochenschr. 1904, No. 22 u. 23).
22. Schmidt: Über Herkommen und chemische Natur der Myelinformen des Sputums (Berliner klin. Wochenschr. 1898, No. 4).

Lebenslauf.

Ich, Otto Herrmann, evang. Konfession, wurde am 20. Oktober 1881 als Sohn des verstorbenen Kaufmanns Jakob Herrmann zu Tübingen geboren. Ich besuchte das Gymnasium zu Tübingen in den Jahren 1889 bis 1900, in welchem Jahr ich das Zeugnis der Reife erhielt und die Universität zu Tübingen bezog. Ich hörte Wintersemester 1900 bis Sommersemester 1902 die vorklinischen Vorlesungen, diente im Sommersemester 1901 als Einjährig-Freiwilliger im Infanterie-Regiment No. 180 zu Tübingen, bestand im Sommersemester 1902 das Tentamen physicum, hörte Wintersemester 1902 in Tübingen, Sommersemester 1903 und Wintersemester 1903 in München, Sommer- und Wintersemester 1904 wieder in Tübingen die klinischen Vorlesungen. Im Sommersemester 1905 legte ich das medizinische Staatsexamen ab und trat am 1. September im Pathologischen Institut zu Tübingen als Medizinalpraktikant ein.